

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine
Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale (Professeur B. Wiki)

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES
SUR
LE NIKÉTOL
(Anesthésique local)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine Dentaire

PAR

EDOUARD FARNER

DE LUGANO (TÉSSIN)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

Thèse N° 49

GENEVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1926



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine
Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale (Professeur B. Wiki)

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES
SUR
LE NIKÉTOL
(Anesthésique local)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine Dentaire

PAR

EDOUARD FARNER

DE LUGANO (TESSIN)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

Thèse N° 49

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1926

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M.
le Prof. B. Wiki, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions
qui y sont énoncées.*

Genève, le 10 juillet 1926.

*Le Doyen :
Prof. H. CRISTIANI.*

A MA CHÈRE MÈRE

Qu'il me soit permis d'exprimer ici ma vive reconnaissance à M. le D^r E. Métral, Professeur à l'Institut Dentaire, pour m'avoir inspiré l'idée de cette étude.

A Monsieur le Professeur B. Wiki, j'adresse mes plus sincères remerciements, pour le bienveillant accueil que j'ai reçu dans son laboratoire et pour l'aide précieuse qu'il m'a prêtée dans mes recherches personnelles, avec son inaltérable complaisance.

Qu'il veuille agréer l'hommage respectueux de mon estime et de ma reconnaissance.

Je remercie aussi Messieurs les Docteurs Ed. Jaccottet et Marc Béboux, assistants au Laboratoire de thérapeutique, qui m'ont si aimablement aidé dans la partie technique de ce travail.

Introduction

L'anesthésie locale remplace de plus en plus l'anesthésie générale, aussi bien dans la grande chirurgie, qu'en art dentaire. Son emploi pourrait prendre une extension bien plus grande encore, si l'on possédait un anesthésique dépourvu de toute action nocive.

Depuis de longues années, les chimistes s'efforcent de trouver un pareil produit. De nouveaux anesthésiques locaux voient ainsi le jour presque chaque semestre. Aucun jusqu'ici ne peut être considéré comme l'anesthésique idéal, et pourtant ces nouveaux corps méritent d'être examinés. Un des derniers parus est le *Nikétol*.

Au mois de novembre 1923, M. E. Métral, professeur à l'Institut Dentaire de l'Université de Genève, nous a parlé de ce médicament. Suivant son conseil, nous avons entrepris des expériences et recherches sur ce corps, au Laboratoire de Thérapeutique de l'Université de Genève, sous la direction de M. le Prof. B. Wiki.

Le Nikétol provient du Laboratoire des produits organométalliques d'Asnières (Seine) ; il est mis dans le commerce sous forme de solutions : blanche à 2 % ; rose à 3 % ; rouge-violette à 5 % ; bleue-verte à 10 %.

Nous exprimons ici nos meilleurs remerciements à MM. le D^r A. Lecerf, conseiller technique du Laboratoire sus-indiqué, et P. Walter, pharmacien-chimiste, qui très aimablement ont mis à notre disposition les quantités de Nikétol nécessaires pour l'exécution de nos expériences.

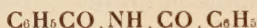
Le Nikétol, préparé par M. le D^r A. Chesnais, chimiste, est, d'après lui, le chlorhydrate de paraaminobenzophthalamate d'éthyle. Il provient de l'union d'un éther paraaminobenzoïque avec le phtalamate d'éthyle. Pour indiquer sa for-

mule probable, nous rappelons ici les formules de l'acide phtalique et de l'acide phtalamique.

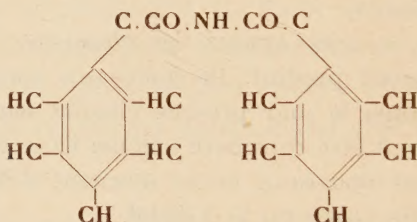
Acide phtalique $C_6H_4(COOH)_2$

Acide phtalamique $C_6H_4 \begin{cases} COOH \\ CO.NH_2 \end{cases}$

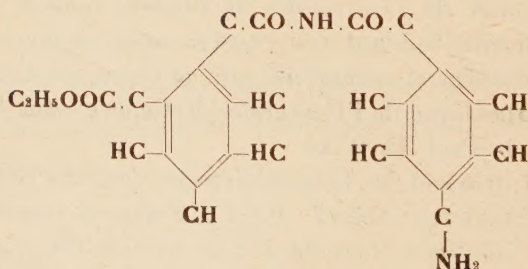
Le Nikétol peut être considéré comme dérivé du *dibenzamide* qui a la formule suivante :



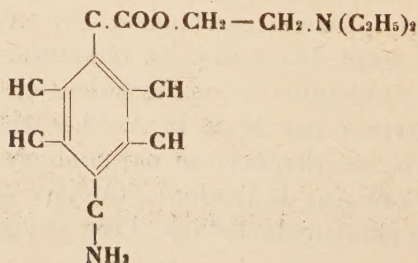
laquelle peut être écrite de la manière qui suit :



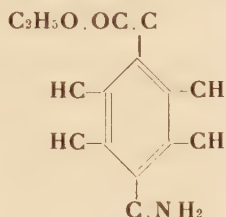
et le Nikétol



Sa constitution rappelle celle de la *novocaïne*, qui contient, elle aussi, un second N :



Le côté droit de la formule du Nikétol rappelle celle de l'*anesthésine*, dans laquelle l'éthoxyle serait remplacé par le phtalamate d'éthyle.



Propriétés physiques.

Le Nikétol brut se présente sous forme d'un sel cristallin, fort déliquescent, jaunâtre, très soluble dans une solution de chlorures de sodium, de potassium, de magnésium, et c'est exclusivement sous forme de solutions différemment colorées, suivant leur concentration, que ce produit est mis à la disposition du corps médical. Ces solutions supportent la stérilisation à 120° et se conservent pendant longtemps.

Réaction caractéristique.

Le Nikétol mis en contact avec l'acide sulfurique pur et la résorcine, forme de suite la phtaleïne de la résorcine, qui versée dans un peu d'eau ammoniacale, donne immédiatement la fluorescence habituelle.

Cryoscopie.

Nos résultats sont les suivants :

Solution de Nikétol à 1 %	$\Delta = - 0,30^{\circ}$
2 %	$\Delta = - 0,58^{\circ}$
3 %	$\Delta = - 0,84^{\circ}$
4 %	$\Delta = - 1,10^{\circ}$
5 %	$\Delta = - 1,37^{\circ}$

La solution à 2 % (blanche dans le commerce) sera donc pratiquement considérée comme isotonique.

Ionoscopie.

Solution à 2 % : Ph = 4,6

10 % : Ph = 4,9

Mais c'est à l'ionoscopie d'une solution très complexe que nous avons procédé.

Recherches personnelles

Nous n'avons trouvé aucune publication concernant des recherches pharmacodynamiques faites avec le Nikétol, tandis que de nombreux chirurgiens et dentistes ont fait part de leurs résultats cliniques obtenus par emploi de ce corps.

Dans ce travail, nous exposerons les résultats de nos expériences, qui seront groupées sous les titres suivants :

- I. *Effets généraux et toxicité :*
 - 1. Chez les animaux à sang froid.
 - 2. Chez les animaux à sang chaud.
 - II. *Effets sur le système nerveux :*
 - 1. Sur l'œil.
 - 2. Sur les terminaisons nerveuses.
 - 3. Sur les troncs nerveux.
 - III. *Effets cardiovasculaires et respiratoires.*
 - IV. *Application à l'art dentaire.*
 - V. *Discussion.*
 - VI. *Conclusions.*
-

I. — Effets généraux et toxicité.

1. Chez les animaux à sang froid.

A. *Effets sur les Poissons.*

Pour étudier les effets produits par le Nikétol sur cette classe animale, nous avons utilisé le vairon (*Cyprinus phoxinus*) de taille moyenne (5-6 cm.). Nous avons mis ces poissons dans des solutions de plus en plus étendues dont le titre variait de 1 : 100 à 1 : 20,000.

En général, dès que l'animal se trouve dans la solution de Nikétol, suffisamment concentrée, il devient agité, se déplace vivement dans tous les sens pendant 1-2 minutes, puis

se calme un peu. Ce calme, cependant, n'est pas le retour à l'état normal, mais l'effet d'une intoxication, d'une sorte d'ivresse. En effet, le poisson se déplace encore, mais il nage en tire-bouchon, sur le flanc, sur le dos même : il reste un instant immobile, puis se remet à nager irrégulièrement. Enfin le vairon cesse de bouger et se laisse tomber au fond du bocal, où il reste sur le flanc. Sa respiration devient intermittente, très superficielle et finalement s'arrête entièrement.

La période qui précède l'abolition de la fonction respiratoire, est d'une durée plus ou moins longue ; elle paraît indirectement proportionnelle à la concentration de la solution. C'est elle qui nous a servi de mesure de toxicité.

Ainsi l'arrêt de la respiration a lieu après immersion de :

3-5	minutes dans une solution de Nikétol à 1 : 100
20	minutes dans une solution de Nikétol à 1 : 500
25-30	minutes dans une solution de Nikétol à 1 : 1000
120-150	minutes dans une solution de Nikétol à 1 : 4000

A partir de 1 : 6000, la solution n'est plus toxique, c'est-à-dire qu'elle n'arrête plus la respiration.

A ce stade d'*asphyxie*, on pourrait facilement croire l'animal mort, si on ne constatait, au microscope, la persistance de la circulation sanguine dans la nageoire caudale du poisson. En effet, si l'animal intoxiqué est placé dans un bain d'eau très aérée, il revient à son état normal plus ou moins vite, suivant la concentration de la solution de Nikétol employée et la durée de l'immersion.

Nous avons fait, à titre de comparaison, les mêmes expériences avec la cocaïne. D'autre part, nous avons trouvé dans la thèse sur l'anesthésique butylique (1) les indications concernant ce médicament, de façon que nous pouvons indiquer les chiffres suivants :

(1) De l'action pharmacodynamique d'un nouvel anesthésique local. E. Jaccottet. Thèse de Genève 1924, p. 10.

L'arrêt de la respiration, chez le vairon, a lieu après une immersion de :

25-30 minutes dans une solution de Nikétol à 1 ‰.

6-9 minutes dans une solution de Cocaïne à 1 ‰.

2-4 minutes dans une solution d'Anesthésique butylique à 1 ‰.

La phase de mort apparente supportée par le vairon restant dans la solution à 1 ‰ est d'une durée de :

60 minutes (à partir de l'arrêt de la respiration) pour le Nikétol.

20 minutes (à partir de l'arrêt de la respiration) pour la Cocaïne.

15 minutes environ (à partir de l'arrêt de la respiration) pour l'Anesthésique butylique.

La même espèce de poisson peut vivre, pour ainsi dire indéfiniment, dans des solutions renfermant :

1 pour 6000 de Nikétol.

1 pour 15000 de Novocaïne (d'après Jaccottet).

1 pour 20000 de Cocaïne »

1 pour 23000 d'Apothésine »

1 pour 30000 de Subcutine »

1 pour 50000 d'Orthoforme nouveau »

1 pour 60000 d'Anesthésique butylique (d'ap. Jaccottet)

1 pour 80000 à 100000 de Stovaïne »

(Ces chiffres sont valables pour des expériences faites en hiver et avec de l'eau d'une température de 10°C environ.)

Nous reproduisons ici, à titre d'exemple, deux des nombreuses expériences faites avec les poissons.

Nikétol à 1 : 1000.

3 h. 30 Le vairon est mis dans la solution.

3 h. 32 Il est agité, nage vivement.

3 h. 35 Très excité, nage irrégulièrement.

3 h. 45 Ne nage plus, tombe au fond du bocal.

3 h. 50 Respire avec difficulté.

3 h. 56 La respiration est arrêtée.

Le poisson est laissé dans la solution en état de mort apparente, pendant 30 minutes.

4 h. 26 Le vairon est mis dans de l'eau suroxygénée. Le poisson est revenu à son état normal après un séjour d'environ 40 minutes dans cette eau.

Chlorhydrate de Cocaïne à 1 : 1000.

4 h. Le vairon est mis dans la solution.

4 h. 01 Après une courte excitation, le poisson se laisse tomber au fond du bocal. Respiration intermittente.

4 h. 06 La respiration est arrêtée. L'animal est laissé dans la solution, en état de mort apparente, pendant 15 minutes.

4 h. 21 On place le vairon dans de l'eau bien aérée. Le poisson s'est rétabli après un séjour d'à peu près 50 minutes dans cette eau.

B. Effets sur la Grenouille.

Nous avons injecté le Nikétol dans le sac lymphatique de grenouilles rousses et vertes, en variant les doses.

Nous n'avons remarqué aucun effet, tant que la quantité de substance injectée est inférieure à 3 cgr. par kilogr. de poids d'animal.

Après injection de 3 cgr. d'anesthésique par kgr., on observe généralement les effets suivants. Immédiatement après avoir été injectée, la grenouille est agitée, hyperexcitable et présente l'accélération de la respiration abdominale. Puis elle se calme et reste plus ou moins engourdie pendant quelque 10 à 15 minutes, au bout desquelles elle revient rapidement à son état normal.

Avec la dose de 5 cgr. p. kgr., l'excitation initiale est plus visible, puis l'état d'engourdissement est plus marqué. A ce

stade, les pupilles sont légèrement rétrécies, la respiration abdominale s'arrête tant que l'animal est au repos et finalement les mouvements volontaires disparaissent, mais les réflexes persistent. L'on peut placer alors la grenouille sur le dos sans qu'elle fasse des efforts pour se retourner et ceci pendant 1 à 2 minutes, s'il s'agit d'une grenouille rousse, et plusieurs minutes, s'il s'agit d'une verte. Ensuite, l'animal reprend l'usage de ses membres et se remet en position normale soit spontanément, en donnant un violent coup de reins, soit à la suite d'un pincement. Après il se rétablit en peu de temps.

Ces mêmes effets se retrouvent, mais plus marqués encore, sans que l'on observe cependant l'abolition des mouvements réflexes, jusqu'à la dose de 20 cgr. de Nikétol par kgr. d'animal.

Avec des quantités variant entre 20 cgr. et 70 cgr. p. kgr., l'intoxication s'aggrave. Le tableau que nous venons de tracer se modifie un peu : aux phénomènes cités s'ajoute la perte des mouvements réflexes. Ainsi immédiatement après injection de 40 cgr. p. kgr., la grenouille est excitée, elle saute, cherche à fuir ; puis elle se calme, s'engourdit, perd assez rapidement ses mouvements volontaires. Mais lorsqu'on la pince, elle saute encore, quoique avec une certaine maladresse ; quand on la place sur le dos, elle essaie d'abord de se remettre en attitude normale, mais n'y arrive pas toujours. Finalement (5-6 minutes environ après l'injection), elle accepte cette position sans réagir et reste alors sur le dos, les jambes postérieures demi-étendues et écartées, les yeux mi-clos, les pupilles rétrécies. La respiration est arrêtée et aucune excitation ne la rappelle ; le pincement des pattes provoque encore quelques mouvements réflexes, mais ceux-ci deviennent de moins en moins énergiques. Enfin (15-18 minutes après l'injection), l'animal épuisé, complètement flasque, ne donne plus signe de vie et c'est seulement l'examen au microscope des vaisseaux de la membrane interdigitale, qui nous montre que la circulation a lieu, quoique très ralentie. Après être restée de 12 à 18 heu-

res dans cet état de mort apparente, la grenouille sort de son engourdissement, retrouve d'abord ses mouvements réflexes, puis les volontaires et pour finir elle retourne complètement à l'état normal.

Si la dose de Nikétol est de 75 cgr. par kgr., ou supérieure, les symptômes d'intoxication se précipitent et la mort survient au bout de quelques heures par paralysie du système nerveux central, mais sans qu'à aucun moment apparaissent des convulsions.

En résumé, nous avons constaté trois phases dans l'intoxication grave mais non mortelle :

1. *Phase d'hyperexcitabilité.*

2. *Phase de dépression générale* aboutissant à la perte des mouvements spontanés et réflexes, avec arrêt de la respiration et état flasque de tout le corps (mort apparente).

3. *Retour à l'état normal.*

Avec des doses entre 3 à 20 cgr. par kg., la phase d'hyperexcitabilité est nettement marquée, tandis qu'avec des doses plus fortes, cette première phase est courte, même imperceptible.

La deuxième phase n'est bien caractérisée qu'à partir de 20 cgr. par kgr. ; la grenouille tombe alors dans un état de flaccidité totale qui peut durer de 2-3 à 15-18 heures.

Avec une dose entre 70-75 cgr. p. kgr., la mort survient (aussi bien chez la grenouille rousse que chez la verte). Nous avons observé un seul cas de survie.

Si nous comparons maintenant la dose mortelle du Nikétol à celle des principaux autres anesthésiques locaux, nous pouvons établir l'échelle suivante :

75 cgr. de Stovaïne	tuent 1 kgr. de grenouille.
70-75 cgr. de Nikétol	
55-60 cgr. de Novocaïne	»
42-50 cgr. de Cocaïne	»
40 cgr. d'Anesth. butylique	»
25 cgr. d'Alypine	»
20-25 cgr. d'Apothésine	»

Le Nikétol est donc, pour la grenouille, à peu près aussi toxique que la stovaine, mais moins toxique que la novocaïne et beaucoup moins que ne l'est la cocaïne.

Il est encore à noter que notre anesthésique s'élimine assez facilement et assez vite en comparaison avec d'autres corps similaires. En effet, même avec une dose prémortelle — 70 cgr. — le retour à l'état normal ne demande que 15-18 heures, tandis que sous l'influence de l'anesthésique butylique et avec une dose également prémortelle — 35 cgr. — la grenouille ne se rétablit qu'au bout de 7 jours et demi (Jaccottet).

Nous mentionnons ici à titre d'exemples les expériences suivantes :

Expérience I. — Grenouille verte 42 gr.

- 3 h. 50 *Injection dans le sac lymphatique de 0,063 cc. de Nikétol en solution à 2% = 3 cgr. p. mgr. (dose active minima).*
- 3 h. 52 L'animal est agité.
- 3 h. 57 Légèrement hyperexcitable, saute vivement à la moindre excitation. Respiration abdominale rapide.
- 4 h. 03 A l'air engourdi.
- 4 h. 08 Même état.
- 4 h. 15 Paraît normal.

Expérience II. — Grenouille verte 35 gr.

- 3 h. 08 *Injection de 0,09 cc. de Nikétol à 2% = 5 cgr. p. mgr. (dose toxique faible).*
- 3 h. 10 La grenouille est excitée, pincée saute vivement.
- 3 h. 12 Ne se laisse pas mettre sur le dos.
- 3 h. 15 Se laisse mettre sur le dos.
- 3 h. 18 Réagit aux excitations. Pupilles légèrement rétrécies. Respiration abdominale arrêtée.
- 3 h. 23 Ne respire que quand elle est pincée.

- 3 h. 25 Toujours sur le dos. Respiration sushyoïdienne irrégulière.
- 3 h. 28 La respiration reprend. Bouge les pattes postérieures.
- 3 h. 35 Se retourne. Replacée sur le dos se remet en position normale par un coup de reins.
- 3 h. 45 Pupilles encore légèrement rétrécies. Paraît hyperexcitable : pincée, réagit très vivement.
- 3 h. 50 Pupilles normales ; respiration aussi. Hyperexcitée, saute de droite et de gauche.
- 4 h. Peut être considérée comme normale.

Expérience III. — Grenouille rousse 30 gr.

- 3 h. 34 *Injection de 0,60 cc. de Nikétol à 2 % = 40 cgr. p. kgr. (dose forte).*
- 3 h. 38 Se laisse mettre sur le dos et ne se retourne pas.
- 3 h. 39 Réagit vivement aux pincements des pattes.
- 3 h. 45 Réagit faiblement aux pincements des pattes postérieures. Pupilles rétrécies.
- 3 h. 49 Ne réagit plus aux pincements. Inerte et flasque.
- 3 h. 53 La circulation est très ralentie.
- 4 h. Même état.
- 5 h. Même état.
- 6 h. Même état.

L'animal a survécu ; il s'est rétabli en 15 heures environ.

Expérience IV. — Grenouille verte 34 gr.

- 2 h. 45 *Injection de 1,27 cc. de Nikétol à 2 % = 75 cgr. p. kgr. (dose mortelle).*
- 2 h. 48 Se laisse mettre sur le dos.
- 2 h. 53 Animal inerte ; aucun réflexe ; mydriase nette. Circulation arrêtée.

Autopsie : Oreillette dilatée (diastole). Ventricule contractée (systole).

2. — Chez les animaux à sang chaud.

° A. Injections hypodermiques chez le cobaye.

Le cobaye est relativement peu sensible à l'action du Nikétol. Ainsi une dose de 5 cgr. p. kgr. ne produit pas d'effet marqué.

Avec une dose de 10 cgr. p. kgr., en solution à 2 %, on observe une certaine excitation de l'animal ; le cobaye paraît inquiet, court dans la cage de ci de là, crie. A cet état fait suite une courte période (5-10 minutes) de faiblesse. Le cobaye se tient mal sur ses pattes ; si on le touche à peine, il perd son équilibre et tombe sur le côté ; mais il se remet assez vite dans son attitude normale. Quelque 10-15 minutes plus tard, il semble rétabli.

Avec une dose de 25 cgr. par kgr., en solution à 2 %, les signes d'intoxication sont bien plus manifestes. Le cobaye est immédiatement inquiet, chancelant, affaibli ; il perd l'équilibre et tombe sur le flanc en présentant quelques secousses généralisées (5-8 minutes après l'injection). Pendant une heure environ, il demeure la tête en arrière, les yeux mi-fermés, la respiration étant difficile et accélérée ; de temps en temps, il secoue la tête et exécute des mouvements de course. Après cette période, il se remet sur ses pattes, marche en traînant l'arrière-train, oscille, urine et délire (mâchonne et ronge). Le cobaye recouvre son état normal dans un laps de temps assez court (30-40 minutes).

A la suite d'une injection de 30 cgr. p. kgr., le cobaye succombe, après avoir passé par toutes les phases décrites, et qui ont à peu près la même durée. Seulement, au lieu de se relever au bout d'environ une heure, l'animal tombe dans un état dyspnéique qui dure 10-15 minutes ; puis, après avoir présenté quelques secousses convulsives, il meurt par asphyxie.

Si la dose de Nikétol dépasse les 30 cgr. p. kgr., le cobaye, immédiatement après l'injection, tombe sur le côté, convulse et meurt dans l'espace d'environ dix minutes.

En résumé, le Nikétol produit des troubles de l'équilibre, une certaine parésie, des secousses convulsives, la dyspnée et la mort par arrêt de la respiration.

Dans les recueils des travaux du Laboratoire de thérapeutique de l'Université de Genève, nous avons trouvé les chiffres indiquant la toxicité des principaux anesthésiques locaux pour le cobaye, ce qui nous permet de dresser le tableau suivant :

Pour tuer 1 kgr. de cobaye, il faut :

- 4,5 cgr. de Cocaïne.
- 6 cgr. d'Alpyne.
- 11 cgr. de Stovaïne.
- 11-13 cgr. d'Anesthésique butylique.
- 20 cgr. d'Apothésine.
- 30 cgr. de Nikétol.
- 35-40 cgr. de Novocaïne (1).

Notre médicament est donc, pour cette espèce animale, moins toxique que la cocaïne, l'alpyne, la stovaïne, l'anesthésique butylique et l'apothésine, mais plus nocif que la novocaïne.

Le Nikétol est en outre facilement résorbé et aussi facilement éliminé.

Nous citerons, à titre d'exemple, les expériences suivantes :

Expérience I. — Cobaye 415 gr.

- 3 h. 26 *Injection hypodermique de 2,075 cc. de Nikétol à 2 %, soit 10 cgr. p. kgr. Légère hyperexcitabilité pendant 1/2-heure.*
- 3 h. 30 L'animal s'agite, court dans la cage, crie.
- 3 h. 40 Se laisse très facilement renverser, mais se redresse immédiatement.
- 3 h. 45 Pincé, réagit vivement.
- 4 h. Paraît normal.

(1) Ces doses s'entendent en injections hypodermiques.

Expérience II. — Cobaye 710 gr.

- 4 h. 03 *Injection hypodermique de 8,88 cc. de Nikétol à 2 %, soit 25 cgr. par kgr. Chute sur le flanc, baisse de la température, état convulsif. L'animal se rétablit après 2 heures environ.*
- 4 h. 05 Le cobaye est anxieux ; température 38°.
- 4 h. 07 Chancelle.
- 4 h. 08 Tombe sur le flanc.
- 4 h. 09 Cherche à se relever, mais n'y parvient pas.
- 4 h. 10 L'animal, toujours sur le flanc, présente des mouvements de course ; crie ; sa respiration est rapide.
- 4 h. 13 Secousses convulsives généralisées.
- 4 h. 15 Mouvements de course.
- 4 h. 18 Les pattes présentent de la vasodilatation. La tête est renversée en arrière.
- 4 h. 25 Id. Température 36°.
- 4 h. 30 Même état. Le cœur est régulier et la respiration accélérée.
- 4 h. 55 L'animal cherche à se relever, tombe, se calme un instant, puis reprend les mouvements de course.
- 5 h. 12 Se remet sur ses pattes, marche traînant l'arrière-train, chancelle.
- 5 h. 15 Retombe sur le flanc.
- 5 h. 20 Se remet sur ses pattes, oscille, urine.
- 5 h. 30 Le cobaye présente le délire du rongement.
- 5 h. 45 Se calme et semble se rétablir.
- Le lendemain, l'animal est normal.

Expérience III. — Cobaye 520 gr.

- 3 h. 30 *Injection hypodermique de 7,80 cc. de Nikétol à 2 %, soit 30 cgr. p. kgr. Chute sur le flanc. Convulsions, dyspnée intense. Mort après 1 h. 50 min.*
- 3 h. 33 L'animal est agité. Température 38°7.
- 3 h. 35 Perd sa vivacité, chancelle.
- 3 h. 36 Tombe sur le côté, ne peut pas se relever.

- 3 h. 38 Reste étendu sur le flanc, s'agite.
- 3 h. 43 Toujours sur le flanc. Secousses de la tête et du corps.
- 3 h. 45 Mouvements de course.
- 3 h. 52 Température 37°2. La respiration est irrégulière.
- 4 h. 05 Cyanose du museau. Le cobaye n'agit plus les pattes.
- 4 h. 10 Quelques convulsions.
- 4 h. 15 Les pattes postérieures sont raides.
- 4 h. 20 Les quatre pattes sont raides. Respiration dyspnéique.
- 4 h. 27 Mouvements des pattes antérieures, les postérieures sont toujours raides et écartées ; yeux mi-clos ; tête renversée en arrière.
- 4 h. 37 Le cobaye tente de se relever. Mis sur ses pattes, il retombe sur le flanc. Température 34°8.
- 4 h. 50 Très excité, cherche fréquemment à se relever, mais sans succès.
- 4 h. 55 Reste sur le dos, les pattes écartées.
- 4 h. 56 La respiration est de plus en plus difficile.
- 5 h. 10 L'animal est sur le flanc, les pattes raides.
- 5 h. 15 Quelques convulsions. Cyanose et dyspnée intense.
- 5 h. 19 L'animal est immobile sur le dos : inspirations terminales.
- 5 h. 21 Mort.

Autopsie : Intestins congestionnés. Les poumons présentent des taches hémorragiques.

Expérience IV. — Cobaye 460 gr.

- 3 h. *Injection de 8,5 cc. de Nikétol à 2 %, soit 35 mgr. par kgr. Chute sur le flanc. Convulsions. Asphyxie et mort au bout de 10 minutes.*
- 3 h. 01 L'animal est inquiet.
- 3 h. 02 Tombe sur le flanc, les pattes raides.
- 3 h. 03 Mouvements de course. Secousses convulsives.
- 3 h. 04 Convulsions généralisées.

- 3 h. 07 Les convulsions cessent. Les pattes sont raides et écartées. Respiration du type terminal.
- 3 h. 10 Mort.

Autopsie : Intestins infectés. Les poumons de couleur feuille morte, présentent des taches hémorragiques.

2. B. Injections hypodermiques chez le lapin.

Le lapin ne paraît pas être affecté tant que la dose de Nikéto1 est de 1 à 4 cgr. p. kgr.

A la suite d'une injection hypodermique, dans la région dorsale, de 5 cgr. p. kgr. de cette substance, le lapin présente, en général, aucun symptôme morbide pendant les 15 premières minutes environ ; puis il commence à s'agiter, se tourne et se retourne, semble chercher quelque chose, renifle. La respiration s'accélère, devient hâletante ; la tête présente des mouvements oscillatoires, mais on ne constate ni tremblement, ni exagération des réflexes. A l'attouchement des pattes ou au pincement des oreilles, le lapin répond par des mouvements à peu près normaux. Cet état dure de 5 à 6 minutes, puis le lapin recouvre son comportement normal en peu de temps.

Si l'on augmente la quantité de substance injectée, de nouveaux symptômes se manifestent. Mais la dose mortelle est élevée (environ 40 cgr. p. kgr. d'animal).

Ainsi une dose forte, mais n'entraînant pas la mort — mettons 30-35 cgr. p. kgr. — produira le tableau qui suit : la phase d'excitation est nette, mais de courte durée, et la parésie est précoce. L'animal anxieux, déprimé et affaibli, marche en chancelant pendant à peu près 3-5 minutes, puis il glisse sur les pattes et s'affaisse sur le ventre. Les pattes postérieures, incapables de soutenir l'animal, sont allongées et écartées du tronc, les antérieures, raidies, sont étendues encadrant la tête. Le lapin fait des efforts pour se relever, mais ne réussit pas et tombe sur le flanc, la tête en arrière,

en proie à des secousses généralisées. En même temps, la respiration est accélérée, plus ou moins dyspnéique, les ailes du nez battent vivement, les muqueuses sont cyanosées. Puis l'animal reste immobile, presque flasque : les yeux sont ternes et sortent un peu de l'orbite, la pupille est légèrement dilatée. La résolution musculaire s'accroît : le réflexe cornéen persiste, tandis que le tendineux est nul. Le lapin ressemble ainsi à un animal endormi, il est sans aucune spontanéité ; si on le pince, il ne répond pas. Cet état dure 10-20-30 minutes, au bout desquelles l'animal reprend peu à peu ses mouvements volontaires : il relève de temps à autre la tête, secoue les extrémités. La respiration cependant reste toujours difficile et les muqueuses visibles sont plus ou moins cyanosées. Un peu plus tard (5-10 minutes), la respiration s'améliore, les pattes antérieures reprennent leur attitude, tandis que les postérieures encore parésiées, restent en extension. Au bout de 15 minutes environ, le lapin se remet en position normale, mais il est toujours plus ou moins parésié. Ce n'est que 30-40 minutes après s'être remis sur ses pattes qu'on peut considérer l'animal comme rétabli. La durée de l'intoxication est donc de 1 ½-2 heures. Si l'on atteint ou on dépasse la dose de 40 cgr. p. kgr., les phénomènes sus-indiqués évoluent plus rapidement et le lapin meurt dans l'espace d'une demi-heure environ. Dans ce cas, la phase d'excitation et d'inquiétude est de très courte durée, ou manque totalement ; l'animal tombe alors d'emblée sur le côté avec quelques convulsions généralisées. Ensuite ces mouvements spasmodiques vont en diminuant et le lapin git inerte. La respiration devient dyspnéique et puis s'arrête ; les battements cardiaques vont en s'espaçant et s'arrêtent 20 à 30 secondes après la cessation de la fonction respiratoire.

Voilà des dix expériences que nous avons faites, les plus typiques. Elles nous ont permis d'établir la dose active minima, les effets de l'intoxication et la dose mortelle pour le lapin.

Expérience I. — Lapin 2370 gr.

- 3 h. 55 *Injection dans la région dorsale de 3,95 cc. d'une solution de Nikétol à 3 %, soit 5 cgr. p. kgr.*
3 h. 56 à 4 h. 14. Rien de particulier.
4 h. 15 Le lapin est légèrement excité, haletant ; présente des mouvements de nutation.
4 h. 22 Les mouvements de la tête ont cessé.
4 h. 30 L'animal paraît normal.

Expérience II. — Lapin 1910 gr.

- 4 h. 30 *Injection de 6,36 cc. d'une solution à 3 %, soit 10 cgr. par kgr.*
4 h. 35 Un peu inquiet, va de ci de là dans sa cage, comme s'il cherchait quelque chose.
4 h. 37 Haletant, s'affaisse sur le ventre.
4 h. 42 Idem. Quelques secousses généralisées. Oeil terne.
4 h. 48 Ramène les pattes postérieures près du corps ; pattes antérieures étendues.
4 h. 50 Allongé sur le ventre, les pattes antérieures raides. Lorsque le lapin avance, il rampe sur l'abdomen, en se poussant avec les pattes postérieures.
4 h. 54 Se relève, marche en chancelant, se heurte contre les obstacles.
5 h. Calme, déprimé.
5 h. 15 Même état. Urine.
5 h. 20 Encore un peu excitable. Réagit vivement quand on le soulève.
5 h. 35 Paraît normal.

Expérience III. — Lapin 2500 gr.

- 3 h. 30 *Injection de 43,75 cc. de solution à 2 %, soit 35 cgr. par kgr.*
3 h. 31 Légèrement excité.
3 h. 33 Anxieux.
3 h. 35 Déprimé, marche en chancelant.

- 3 h. 37 S'affaisse sur le ventre, les membres raides et écartés.
- 3 h. 38 Se redresse pour tomber sur le flanc en proie à des secousses généralisées.
- 3 h. 39 Muqueuses cyanosées. Dyspnée. Les membres postérieurs sont parésiés, ils présentent de temps à autre des contractions cloniques.
- 3 h. 40 Tête renversée en arrière. Réflexe cornéen +, palpellaire —.
- 3 h. 45 Dyspnée. La tête est toujours renversée en arrière. Les membres sont raidis. Pupille dilatée. Légère exophtalmie.
- 3 h. 50 Le corps est flasque, ainsi que les pattes antérieures.
- 4 h. Même état. De temps en temps, le lapin soulève la tête.
- 4 h. 15 L'animal tente en vain de se relever. Il présente des convulsions cloniques des membres postérieurs.
- 4 h. 30 Cherche à se relever. La respiration s'améliore.
- 4 h. 45 Le lapin se remet sur ses pattes qu'il tient écartées ; il secoue la tête.
- 4 h. 50 Se tient debout.
- 5 h. Encore chancelant. Affaibli. Les réflexes sont exagérés.
- 5 h. 05 Emission d'urine. (Les urines ne présentent aucun corps réducteur, ni albumine.)
- 5 h. 15 Toujours affaibli, mais paraît se remettre.
- 5 h. 30 Plus ou moins normal.

Expérience IV. — Lapin 2050 gr.

- 3 h. 05 *Injection hypodermique de 46,175 cc. d'une solution à 2 %, soit 45 cgr. p. mgr.*
- 3 h. 06 Tombe sur le flanc, les pattes raides.
- 3 h. 07 Même position. Convulsions généralisées. Exophtalmie. Mydriase. Cyanose des muqueuses.
- 3 h. 09 Dyspnée.

- 3 h. 20 Réflexe cornéen +, patellaire nul.
3 h. 30 Réflexe cornéen nul.
3 h. 35 La respiration se ralentit de plus en plus. L'animal est flasque.
3 h. 45 Mort (Celle-ci n'a pas été précédée de convulsions).
 Autopsie : Congestion des poumons. Urine pas d'albumine.

En résumé, nous pouvons dire que le lapin a démontré mieux que le cobaye le premier effet excitant du Nikétol ; pour succomber, par contre, il lui faut une dose bien plus forte.

Pour finir, si nous comparons la dose létale du Nikétol pour le lapin à celle des autres principaux anesthésiques locaux, nous pouvons dresser le tableau suivant, où les médicaments sont inscrits en ordre décroissant de toxicité.

Dose toxique pour le kilogramme de lapin.

- 5-7 cgr. pour l'Alypine (Steinberg).
5-10 cgr. pour la Cocaïne (Biberfeld).
7-8 cgr. pour l'Anesthésique butylique (Jaccottet).
15-17 cgr. pour la Stovaïne (Poulssohn).
15-18 cgr. pour l'Apothésine (Welti).
35-40 cgr. pour la Novocaïne (Biberfeld).
40-45 cgr. pour le Nikétol.

Pour le lapin, notre médicament est donc un peu moins toxique que la Novocaïne, alors que nous avons vu dans le précédent chapitre, que pour le cobaye, le Nikétol est légèrement plus toxique que la novocaïne. Rappelons, cependant, que tous ces chiffres n'ont rien d'absolu, la dose mortelle variant d'après le titre de la solution utilisée. En voici la preuve: nous avons trouvé comme dose létale pour le lapin, le chiffre de 40-45 cgr. par kgr. avec une solution à 4 % de Novocaïne. Ce qui nous fait penser que le Nikétol pourrait être légèrement plus nocif que la Novocaïne, vu que la solution employée dans nos expériences était à 2 % seulement.

II. — Effets sur le système nerveux.

I. — Effets sur l'oeil

Pour étudier l'action anesthésique du Nikétoï sur l'oeil du lapin, nous avons utilisé des solutions de 1 % à 5 %. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons mis quelques gouttes de notre substance dans un oeil et quelques gouttes de chlorhydrate de cocaïne dans l'autre, pour comparer l'action des deux médicaments. Nous avons aussi, dans quelques cas, ajouté un peu de chlorhydrate d'adrénaline à notre anesthésique, pour voir l'effet qu'exerce cette association soit sur la durée de l'anesthésie, soit sur la vascularisation de la conjonctive.

Pour ces recherches, nous avons suivi en partie la méthode habituelle, qui consiste à toucher légèrement la cornée de l'animal avec un crochet mousse, et en partie la méthode de M. Jean Régnier (1), qui emploie un poil rigide pour provoquer le réflexe. En suivant cette dernière méthode, nous avons noté que même à l'état normal, le réflexe cornéen n'a lieu chez le lapin qu'après un nombre réalisable d'excitations (1 à 10) quand on les produit de 2 à 3 par seconde. Nous avons donc admis que si 100 excitations ne provoquaient pas le réflexe cornéen (en 30 secondes environ), l'anesthésie pouvait être considérée comme complète.

Les résultats obtenus avec les deux différentes méthodes ont été assez concordants. Ils nous ont montré que le Nikétoï en solution à 1 % donne une anesthésie insuffisante et d'une durée très limitée — cinq minutes environ.

Si on utilise la solution à 2 %, l'anesthésie obtenue est complète et dure 15 à 20 minutes environ. Celle-ci est plus profonde et plus durable encore avec la solution à 5 % (de

(1) *Jean Régnier* : Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses par les anesthésiques locaux. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, Nos 11, et 12, 1923.

20 à 30 minutes). Une fois que la solution à 5 % a développé tout son effet, on peut exciter énergiquement la cornée avec un instrument métallique moussé, sans que le réflexe apparaisse ; tandis que, dans ces conditions, le clignement se produit encore si la solution est faible (1% par exemple).

Dans nos expériences, l'adjonction d'adrénaline n'a pas paru renforcer l'action anesthésiante du Nikétol ni d'en prolonger la durée. Nous n'avons jamais remarqué de mydriase, ni de myosis lors de nos expériences sur l'œil du lapin et pas davantage quand nous avons instillé quelques gouttes de Nikétol dans l'œil du chat.

Notre anesthésique ne paraît pas produire d'irritation locale, ni de modification sensible dans la circulation de la conjonctive. Cependant la **cornée devient** légèrement terne pendant la durée de l'insensibilité, au bout de laquelle elle reprend son éclat normal.

L'action de la cocaïne, à titre égal, nous a paru plus parfaite et plus prolongée que celle du Nikétol — 35 minutes avec la solution à 2 % ; 45 minutes et plus avec celle à 5 %. Par contre, la cornée dans l'anesthésie cocaïnique devenait nettement terne et la pupille sensiblement dilatée.

De nos nombreuses expériences, nous choisissons les plus typiques pour les publier.

Expérience I

Solution de Nikétol à 1 %. Anesthésie incomplète durant 5 minutes environ.

- 4 h. 32 . Instillation de 3 gouttes de solution dans le cul de sac conjonctival.
- 4 h. 35 . Cornée insensibilisée, mais à la suite d'une forte pression le réflexe cornéen se produit.
- 4 h. 37 . Même état.
- 4 h. 40 . La sensibilité réapparaît.
- 4 h. 42 . Sensibilité normale. Conjonctivite normale.

Expérience II.

Solution de Nikétol à 2 %. Anesthésie complète durant 15 minutes environ.

- 4 h. 07 Instillation de 3 gouttes de solution dans le cul de sac conjonctival.
- 4 h. 08 Sensibilité de la cornée abolie.
- 4 h. 15 Bonne anesthésie. On peut déprimer la cornée sans qu'il y ait de réaction.
- 4 h. 20 Même état.
- 4 h. 22 La sensibilité réapparaît un peu.
- 4 h. 24 L'anesthésie a totalement disparu.

Expérience III.

Lapin.

Oeil droit.

*Solution de Cocaine à 3 %
Anesthésie complète durant 45 minutes environ.*

- 4 h. 18 Instillation de 3 gouttes de solution dans le cul de sac conjonctival
- 4 h. 20 Anesthésie complète.
- 4 h. 28 Id.
- 4 h. 35 Id.
- 4 h. 40 Id.
- 4 h. 45 Id.
- 4 h. 50 Id.
- 4 h. 55 Id.
- 5 h. Légère anesthésie.
- 5 h. 05 Id.
- 5 h. 10 Fin de l'anesthésie.

Oeil gauche.

*Solution de Nikétol à 5 %
Anesthésie complète durant 30 minutes environ.*

- Instillation de 3 gouttes de solution dans le cul de sac conjonctival.
- Anesthésie complète.
- Id.
- Id.
- Id.
- Id.
- Légère anesthésie.
- Id.
- Fin de l'anesthésie.

Expérience IV.

*Solution de Nikétol à 2% (Méthode Jean Régner).
Anesthésie complète durant 20 minutes environ.*

Le réflexe à l'état normal a lieu après 3-4 excitations.

- 5 h. Instillation de 3 gouttes de solution dans le cul de sac conjonctival.

- 3 h. 02 Le réflexe a lieu après 34 excitations.
3 h. 03 Le réflexe a lieu après plus de 100 excitations.
3 h. 08 Idem.
3 h. 13 Idem.
3 h. 18 Idem.
3 h. 23 Idem.
3 h. 25 Le réflexe a lieu après 64 excitations.
3 h. 30 Le réflexe a lieu après 39 excitations,
3 h. 35 Le réflexe a lieu après 14 excitations.
3 h. 40 Le réflexe a lieu après 10 excitations.
3 h. 45 Le réflexe est normal.

II. — Effets sur les terminaisons nerveuses sensibles.

Pour étudier l'influence du Nikétol sur la sensibilité cutanée, nous avons suivi le procédé indiqué par le Dr Moukhtar (1).

Ce procédé est basé sur la réaction réflexe du muscle peaucier du dos du cobaye aux plus faibles attouchements. Cette réaction diminue ou disparaît aussitôt que la partie excitée a perdu sa sensibilité au contact. Le procédé de Moukhtar permet ainsi de constater les anesthésies cutanées les plus minimes.

Nous avons procédé de la façon suivante : après avoir coupé les poils à un cobaye, dans la région dorso-lombaire, nous avons injecté, dans le derme, 1 à 2 gouttes d'une solution de Nikétol d'un côté, et de chlorhydrate de cocaïne de l'autre, pour comparer le pouvoir anesthésiant des deux substances.

Les nombreuses expériences que nous avons faites à cet effet, nous ont montré que l'anesthésie se produisait presque immédiatement après l'injection de Nikétol, et qu'elle occupait une surface d'un diamètre de 6 à 10 mm.

(1) *Akil Moukhtar*. De l'action des Alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons sensibles cutanées. Tr. du Labor. thérap. Exp. de Genève IX. Mém. de la Soc. de Biologie 1909, T. I, p. 189.

Une solution de Nikétol à 1 ½ donne une insensibilité complète durant 25 à 30 minutes.

Une solution à 2 % produit une anesthésie d'une durée de 35 à 50 minutes.

Les expériences comparatives, faites avec la cocaïne, nous ont montré qu'à titre égal celle-ci agit plus puissamment et plus longtemps que le Nikétol — 40 à 60 minutes pour la solution à 1%. En outre la cocaïne fait apparaître un champ anesthésié plus large que ne le fait notre substance — de 10 à 16 mm. — et enfin tout autour de la zone insensibilisée par le Nikétol la perception est nette et non diminuée, tandis qu'on remarque une certaine hypoesthésie tout autour de la région injectée de cocaïne.

Nous avons aussi constaté que, comme avec la cocaïne, l'adjonction, à 1 cc. de solution de Nikétol, d'une goutte de solution d'adrénaline à 1⁰/₁₀₀, augmentait considérablement l'action de notre substance. C'est ainsi qu'une solution à 2 % avec adjonction d'adrénaline, nous a donné une anesthésie d'une heure et demie et plus, tandis que sans adrénaline, l'insensibilisation ne durait que 40 minutes.

Après toutes ces expériences, nous n'avons jamais observé de rougeur, ni des marques d'irritation immédiates, ni de troubles trophiques ultérieurs (ulcération, nécrose locale).

Des nombreuses expériences faites de cette façon, nous rapporterons ici les suivantes :

Expérience I.

Cocaïne 1 %

Nikétol 1 %

<i>Durée de l'anesthésie 40 minutes environ.</i>		<i>Durée de l'anesthésie 25 minutes environ.</i>	
3 h.	Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de cocaïne à 1 %.	3 h.	Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de Nikétol à 1%.
3 h. 01	Anesthésie complète du point injecté. Tout autour : zone hypoesthésie.	3 h. 01	Anesthésie complète, localisée au point injecté.
3 h. 10	La place anesthésiée a un diamètre d'environ 13 mm.	3 h. 10	La place anesthésiée a un diamètre d'environ 10 mm.
3 h. 20	Même état.	3 h. 20	Même état.

- | | | | |
|---------|---|---------|---|
| 3 h. 25 | Même état. | 3 h. 25 | La place anesthésiée est réduite à 6 mm. environ de diamètre. |
| 3 h. 30 | Le champ anesthésié est réduit à un diamètre de 7-8 mm. | 3 h. 30 | L'anesthésie n'existe plus qu'à l'endroit de l'injection. |
| 3 h. 35 | Même état. | 3 h. 32 | Toute anesthésie a disparu. |
| 3 h. 40 | L'anesthésie n'existe plus qu'au point injecté. | | |
| 3 h. 45 | Toute anesthésie a disparu. | | |

Expérience II.

- | Nikétol 2 % | Nikétol 2 % + adrénaline. |
|--|--|
| <i>Durée de l'anesthésie 45 minutes environ.</i> | <i>Durée de l'anesthésie 2 heures environ.</i> |
| 2 h. 45 Injection intradermique de 2 gouttes de Nikétol à 2 %. | 2 h. 45 Injection intradermique de 2 gouttes de Nikétol à 2 % |
| L'anesthésie est immédiate. | avec adjonction d'une goutte d'adrénaline à 1 % ₁₀₀ . L'anesthésie est immédiate. |
| 2 h. 55 Anesthésie complète. | 2 h. 55 Anesthésie complète. |
| 3 h. Anesthésie complète. | 3 h. Anesthésie complète. |
| 3 h. 10 Même état. | 3 h. 15 Idem. |
| 3 h. 20 Le territoire anesthésié est réduit de moitié. | 3 h. 30 Idem. |
| 3 h. 30 Anesthésie réduite au point de l'injection. | 3 h. 45 Idem. |
| 3 h. 40 Toute anesthésie a disparu. | 4 h. Territoire anesthésié un peu diminué. |
| | 4 h. 15 Idem. |
| | 4 h. 45 Encore une légère anesthésie. |
| | 5 h. La sensibilité est revenue. |

Expérience III.

- | Nikétol 2 % | Nikétol à 5 % |
|---|--|
| <i>Durée de l'anesthésie : 40 minutes.</i> | <i>Durée de l'anesthésie 55 minutes environ.</i> |
| 3 h. 40 Injection intradermique de 2 gouttes de Nikétol à 2 %. | 3 h. 25 Injection intradermique de 2 gouttes de Nikétol à 5 %. |
| Anesthésie immédiate. | Anesthésie immédiate. |
| 3 h. 50 Anesthésie complète. | 3 h. 40 Anesthésie complète. |
| 4 h. Même état. | 3 h. 50 Même état. |
| 4 h. 15 Le territoire anesthésié est réduit à la moitié de l'étendue primitive. | 4 h. Le champ anesthésié est plus petit. |
| 4 h. 20 L'anesthésie est réduite au point injecté. | 4 h. 10 Le champ anesthésié est réduit à la moitié de l'étendue primitive. |
| 4 h. 25 Toute anesthésie a disparu. | 4 h. 20 Anesthésie localisée au point injecté. |
| | 4 h. 25 La sensibilité est revenue. |

3. — Effets sur les troncs nerveux.

Injectons dans la gaine du nerf sciatique.

Pour étudier les effets du Nikétol sur le tronc des nerfs sensitifs et moteurs, nous avons procédé selon la méthode habituelle (1).

Après injection d'une goutte de notre substance dans la gaine du sciatique d'un lapin, nous avons obtenu la section physiologique du nerf, pour ainsi dire immédiate. En plaçant alors les électrodes d'un courant faradique sur le point injecté, le lapin ne réagit ni par des mouvements du membre correspondant, ni par des mouvements de défense du reste du corps. En appliquant les électrodes au-dessus de l'endroit injecté, l'animal réagit de la manière habituelle, mais la patte correspondante reste inerte. En excitant le nerf en aval de l'endroit insensibilisé, la patte entre en tétanos, tandis que le lapin n'accuse pas le moindre signe de douleur. En résumant: inexcitabilité et abolition de la conductibilité motrice et sensitive de la portion injectée.

Pour nous rendre compte de la durée de cette section physiologique, nous avons produit des excitations faradiques du nerf à des intervalles rapprochés. Voici les résultats: avec une goutte de solution de Nikétol à 1% la section physiologique devient complète à peu près une minute après l'injection. La conductibilité motrice revient au bout d'environ 15 minutes, tandis que la conductibilité sensitive retourne au bout de 35 minutes seulement.

Avec une goutte de solution de Nikétol à 2 %, l'inexcitabilité est presque immédiate. La conductibilité motrice réapparaît après 55 minutes environ; en revanche la conductibilité sensitive ne reprend son état normal qu'au bout d'une heure et quart à peu près.

Le Nikétol atteint donc les nerfs moteurs comme les nerfs

(1) Voir description dans Tcheremouchkine — La Novocaïne. Thèse de Genève, 1908, page 18.

sensitifs, mais ces derniers restent plus longtemps sous l'influence de l'anesthésique que les nerfs moteurs.

Expérience.

Lapin de 1370 gr.

- 3 h. 25 *Anesthésie à l'éther. Mise à nu du sciatique gauche que l'on soulève.*
- 3 h. 29 *Injection dans la gaine du nerf d'une goutte de Nikétol à 2 %.*
- 3 h. 30 Sciatique inexcitable au point de l'injection. Excitation au moyen d'un courant faradique en amont du point injecté : la patte reste immobile. Excitation en aval : tétanos de la patte.
- 3 h. 35 L'excitation faradique donne les mêmes résultats que ci-dessus. L'animal répond à une excitation en amont par de l'accélération des mouvements respiratoires.
- 3 h. 49 Idem. Le médicament a diffusé en haut et en bas du point injecté ($\frac{1}{2}$ cm.).
- 3 h. 59 A l'endroit injecté (un peu en aval), l'excitation faradique produit une faible réaction de la patte.
- 4 h. 05 Assez au-dessus du point injecté, il y a encore un endroit inexcitable. Pas de réaction de l'ordre de la sensibilité.
- 4 h. 11 Statu quo.
- 4 h. 19 En pinçant la patte le plus vigoureusement possible, le lapin ne réagit pas.
- 4 h. 24 Réagit au point de vue moteur (mouvements, mais pas de cris).
- 4 h. 26 Une très forte compression de la patte ne produit pas encore de sensations.
- 4 h. 44 Le pincement de la patte produit de la douleur (cris). La sensibilité est revenue.

III. — Effets cardio-vasculaires et respiratoires.

Nous avons étudié l'action du Nikéto1 sur le cœur et la respiration en employant deux voies d'introduction du médicament : la voie veineuse et la voie artérielle.

Après avoir trachéotomisé le lapin et mis une des carotides en communication avec le Kymographion de Ludwig, nous avons injecté notre substance soit dans la veine jugulaire, soit dans l'artère fémorale au niveau du triangle de Scarpa.

Dans trois de ces expériences nous avons mis à nu les pneumogastriques afin d'établir, moyennant la faradisation des deux nerfs, si le Nikéto1 avait une action sur l'appareil d'arrêt du cœur.

A) *Injections intraveineuses* *de doses massives de Nikéto1 à 2%*

Lapin 2000 gr.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
2.58				Mise au kymographe. Animal tranquille.
3	116	240	54	
3.00.35	120	240		Faradisation du pneumogastrique droit, distance des bobines = 15.
3.00.40	80	60		Effet habituel (chute de la pression, ralentissement du cœur).
3.01	116	216	60	
3.01.35	120	216		Faradisation du X g. distance = 18.
3.01.40	108	125		Effet moins prononcé.
3.02	110	240	60	
3.02.30	110	240		Faradisation des deux X distance = 18.
3.02.35	84	55-60		Effet très net.
3.04	108	216	66	

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3.09	114	216	60	<i>I^{re} Inject.</i> de 5 cc. de solut. à 2 % = 5 cgr. p. kg.
3.10	36	108	0	Chute rapide de la pression ; arrêt de la respiration.
3.11	38	126	R.A	On pratique la respiration artificielle pendant 22 secondes, au bout desquelles la respiration spontanée revient.
3.12	84	216	114	
3.13	104	210	108	
3.13.40	124	222	90	Farad. du X d. Dist. = 18.
	104	110		Effet assez marqué mais diminué.
3.15.05	136	228	84	Farad. du X g., distance = 18.
3.15.15	130	180		Effet à peine notable.
3.16	144	222	84	
3.20	124	240	54	<i>II^{me} Inject.</i> de 5 cc. de Nikétoï à 2 % = 10 cgr. p. kg. au total.
3.20.30	58	240	0	Chute rapide de la pression, pouls ample, arrêt de la respiration qui reprend bientôt spontanément.
3.21	58	240	0	
3.22	104	240	50	
3.23	118	228	102	Réflexes : cornéen positif, patellaire exagéré.
3.23.50	116	228		Farad. du X g., distance = 18.
3.23.55	112	204		Effet très faible.
3.24	118	208		
3.24.10	114	208		Farad. du X d., distance = 18.
3.24.15	104	168		Effet assez net, mais diminué.
3.25	112	222		
3.25.15	116	22		Farad. des 2 X, distance = 18.
3.25.25	96	108		Effet assez marqué.
3.26	116	228	84	
3.28				Animal agité, présente une raideur momentanée.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3.29	130	246	72	<i>III^{me} Inject.</i> de 10 cc. de Nikétol à 2 % = 20 cgr. p. kg. au total.
3.29.45	8	0	0	Pression basse, pulsations et respiration arrêtées. On pratique la respiration artificielle ; on masse le cœur. La pression remonte un peu et les pulsations reprennent bien.
3.30	30	128	R.A.	
3.31	30	128	R.A.	
3.33				Injection de 2 cc. d'eau salée avec 2 gttes d'Adrénaline.
3.34	110	222	R.A.	
3.35	116	210	R.A.	Réflexes abolis.
3.36.15				Arrêt de la resp. artificielle.
3.37	110	202	150	Polypnée.
3.38	120	210	78	
3.52	116	204	66	Réflexes positifs.
3.54.25	{	106	204	Farad. du X d. dist. = 15.
3.54.30		96	108	Effet à peine notable.
3.54.55		104	204	Farad. du X. g., dist. = 15.
3.55		94	84	Effet assez net.
3.57	104	240	54	<i>IV^{me} Inject.</i> de 5 cc. de Nikétol à 2 %, c'est-à-dire 25 cgr. au total.
3.57.30	36	96	0	Arrêt immédiat de la respiration. Chute brusque de la pression.
3.58	28	70	0	
3.59	14	60	0	
4	0	0	0	Arrêt du cœur. On ne pratique ni le massage du cœur, ni la respiration artificielle.

Autopsie : Rien de particulier.

Résumé et discussion. — Après la I^{re} injection d'une dose massive, il y a une chute brusque de la pression (de 114 à 36), la respiration est arrêtée, mais elle reprend après 22" de respiration artificielle. La pression remonte alors à sa valeur initiale. L'effet de la faradisation des pneumogastriques est moins marqué qu'au début.

Après la II^{me} injection, la pression tombe moins bas, la respiration s'arrête, mais le cœur continue à battre. Deux minutes plus tard, la respiration reprend et redevient à peu près normale, sans qu'on ait dû recourir à la respiration artificielle; puis la pression remonte jusqu'à sa hauteur primitive. La faradisation des pneumogastriques produit un effet assez net, mais diminué.

Après la III^{me} injection, c'est-à-dire après que l'animal avait reçu une dose totale de 20 cgr. p. kgr., il se produit une chute rapide et profonde de la pression (de 130 à 8) et les pulsations et la respiration sont arrêtées.

L'animal paraît mort, toutefois le massage vigoureux du cœur à travers le thorax, la respiration artificielle, l'injection de 11 gouttes d'Adrénaïne ramènent la pression, la pulsation et la respiration à leur état normal.

La faradisation des pneumogastriques est encore positive quoique d'un effet amoindri.

La IV^{me} et dernière injection provoque presque immédiatement l'arrêt de la respiration, la chute extrêmement accusée de la pression et, 2-3 minutes après, l'arrêt du cœur. Nous n'avons pas essayé de ramener ces fonctions, comme après la III^{me} injection.

A dose forte, notre médicament paraît donc avoir une action brutale sur le centre respiratoire, qui est immédiatement mis hors de fonction, mais qui est capable de se rétablir rapidement à la suite de quelques secondes de respiration artificielle.

En même temps, la circulation est profondément troublée. La pression, loin de remonter sous l'influence de l'asphyxie immédiate, chute rapidement. Le cœur est donc fortement atteint et avec lui le système vasculaire. L'action prin-

cipale paraît se porter sur les vaisseaux: car sous l'influence de l'adrénaline, la pression monte très rapidement et le cœur est parfaitement à même de vaincre la résistance subitement accrue. Donc la chute initiale de la pression paraît beaucoup plus dépendre de la vasodilatation abdominale que d'un fléchissement du myocarde.

L'appareil arrestateur du nerf pneumogastrique ne paraît être atteint que partiellement par des doses de Nikétol amenant l'arrêt de la respiration.

Enfin, si l'action du médicament sur le centre respiratoire et vasomoteur est prompte et brutale, sa durée en est très restreinte.

Il paraît donc s'agir plutôt d'un engourdissement assez facile à vaincre, que d'une paralysie réelle de ces deux centres.

B. Injections intraartérielles.

1. Doses fractionnées.

Injections de Nikétol à 5⁰/₁₀₀, 1 % et 5 % dans l'artère fémorale droite.

Lapin 2300 gr.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3	116	288	66	Mise au kymographe. Animal tranquille.
3.05	116	288	66	<i>I^{re} Inject.</i> de 2,3 cc. de solution à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 5 mgr. p. kg.
3.07	110	288	60	
3.08	108	300	60	
3.09	110	300	60	<i>II^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 1,5 cgr. par kg. au total.
3.10	119	270	60	Se débat un peu.
3.11	111	264	60	Pression ondulante.
3.13	112	264	60	<i>III^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 2,5 cgr. p. kg. au total.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3.14	119	300	60	Se débat un peu.
3.16	114	276	60	<i>IV^{me} Inject.</i> de 6,9 cc. de solution à 5 ‰ = 4 cgr. p. kg. au total.
3.17	124	264	60	Pression ondulante.
3.20	122	276	60	
3.21	118	258	60	<i>V^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 5 ‰ = 6 cgr. par kgr. au total. Se débat au moment de l'injection.
3.23	117	264	60	Pression plus régulière.
3.27	120	276	60	<i>VI^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 1 ‰ = 8 cgr. p. kgr. au total.
3.28	122	264	60	Secousses, frissons.
3.30	113	264	60	<i>VII^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 1 ‰ = 10 cgr. p. kgr. au total.
3.31	128	270	60	Se débat.
3.33	133	264		Réflexes cornéen +, patellaire —.
3.35	130	258		<i>VIII^{me} Inject.</i> de 2,3 cc. de solution à 1 ‰ = 11 cgr. p. kg. au total.
3.37	120	240	90	Polypnée. Réflexe patellaire faible.
3.38	116	252	90	<i>IX^{me} Inject.</i> de 2,3 cc. de solution à 1 ‰ = 12 cgr. au total.
3.39	120	240	96	<i>X^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 1 ‰ = 14 cgr. au total.
3.40				Animal calme.
3.41	112	252	78	<i>XI^{me} Inject.</i> de 4,6 cc. de solution à 1 ‰ = 16 cgr. au total.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3.42	106	252	84	
3.43	106	246	78	Réflexe patellaire nul.
3.44	112	252	72	<i>XII^{me} Inject.</i> de 6,9 cc. de solution à 1 % = 19 cgr. au total.
3.45	100	240	84	Muqueuses légèrement cyanosées.
3.46	102	270	84	<i>XIII^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 1 % = 23 cgr. au total.
3.47	82	240	78	La pression baisse.
3.48	80	228	78	
3.50	84	240	84	<i>XIV^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 1 % = 27 cgr. au total.
3.51	62	208	96	Polypnée.
3.52	62	108	0	La respiration s'arrête. Les pouls ralentit.
3.53	62	114	R.A.	On pratique la respiration artificielle.
3.55	82	156	»	Réflexes abolis.
3.57	98	136	»	La pression augmente.
3.58	98	134	»	<i>XV^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 1 % = 31 cgr. au total.
3.59	70	216	»	Pouls couplé.
4	78	216	»	
4.02	80	228	»	
4.04	80	216	»	<i>XVI^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 1 % = 35 cgr. au total.
4.06	80	228	»	
4.08	72	204	»	<i>XVII^{me} Inject.</i> de 9,2 cc. de solution à 1 % = 39 cgr. au total.
4.09	54	192	»	La pression baisse à nouveau.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
4.10	64	192	»	XVIII ^{me} <i>Inject.</i> ut antea =
4.11	52	192	»	43 cgr. au total.
4.13	58	204	R.A.	On suspend un instant la respiration artificielle pour voir s'il y a respiration spontanée, mais on constate qu'il n'y a que des secousses abdomino-thoraciques.
4.15	64	204	»	XIX ^{me} <i>Inject.</i> ut antea = 47 cgr. au total.
4.16	50	192	»	
4.19	48	192	»	XX ^{me} <i>Inject.</i> ut antea = 51 cgr. au total.
4.20	50	192	»	
4.21	50	192	»	XXI ^{me} <i>Inject.</i> de 6,9 cc. de solution à 1 % = 54 cgr. au total.
4.23	50	180	»	Petites convulsions.
4.25	52	180	»	
4.29	54	174	»	XXII ^{me} <i>Inject.</i> de 1,84 cc. de solution à 5 % = 58 cgr. au total.
4.30	48	192	»	
4.32	50	168	»	
4.37	54	168	»	XXIII ^{me} <i>Inject.</i> de 3,68 cc. de solution à 5 % = 66 cgr. au total.
4.38	40	144	»	Pression à 35 % de sa valeur. Pouls assez lent. Le lapin est inerte.
4.41	42	156	»	XXIV ^{me} <i>Inject.</i> de 3,68 cc. de solution à 5 % = 74 cgr. au total.
4.42	40	156	»	
4.45	42	144	»	XXV ^{me} <i>Inject.</i> de 3,68 cc. de solution à 5 % = 82 cgr. au total.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
4.46	40	132	R.A.	Réflexes nuls. Pas de modification de la pression.
4.48	38	120	»	
4.50	40	144	»	<i>Injection</i> de III gouttes d'adrénaline à 1 ‰.
4.51	100	144	»	La pression remonte notablement. Pas de respiration spontanée.
4.54	116	154	»	Pression égale à la pression initiale.
4.55	104	156	»	XXVI ^{me} <i>Inject.</i> de 3,68 cc. de solution à 10 ‰ = 98 cgr. au total.
4.56	30	0		Chute brusque de la pression
4.59	0	0		et arrêt du cœur. Une nouvelle administration d'adrénaline n'a aucun effet.

Résumé et discussion — L'injection de doses fractionnées à 5 ‰, puis à 1 ‰, ne modifie que d'une manière insignifiante la pression et le nombre des pulsations et des respirations, tant que la dose totale est au-dessous de 10 cgr. par kgr. (à la 25^{me} minute).

14 cgr. par kgr. ne modifient pas non plus fortement l'état du lapin : la respiration est un peu accélérée, l'animal se débat parfois, les réflexes patellaires diminuent légèrement, mais la pression reste normale.

Quand la dose atteint 16-19 cgr. par kgr., la pression commence à descendre, la respiration s'accélère un peu, devient plus superficielle.

A la dose de 27 cgr. par kgr. (à la 47^{me} minute), la pression est tombée à 62 mm., le pouls est fort ralenti et la respiration spontanée s'arrête.

Sous l'influence de la respiration artificielle, la pression monte à 98 mm. et les pulsations doublent de fréquence.

On continue les injections : à 50 cgr par kgr. environ,

la pression est à 50 % de sa valeur primitive, les réflexes sont de plus en plus faibles. A 66 cgr., la pression est à 40 % de sa valeur initiale, le pouls se ralentit et finalement à la dose de 82 cgr. par kgr., la pression est à 30 %, le pouls est presque imperceptible, les réflexes sont nuls (l'animal est flasque).

A ce moment, l'adrénaline agit encore et sous son influence la pression monte momentanément jusqu'à sa valeur initiale — donc le cœur est capable de fournir encore un gros effort. Mais la vasodilatation étant excessive, la pression retombe en peu de temps. L'abaissement de la pression paraît donc surtout être dû à la paralysie des vasomoteurs.

Enfin une dose massive de 16 cgr. par kgr. arrête définitivement le cœur, qui ne peut plus être ramené par une deuxième injection d'adrénaline.

L'arrêt du cœur a été obtenu par l'administration d'une dose massive qui porte la quantité totale du toxique injecté à 98 cgr. p. kgr. = 3½ fois environ la dose qui a arrêté la respiration.

B. 2. Doses massives.

Injectons de Nikétoï à 2% dans l'artère fémorale droite.

Lapin 2700 gr.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
2.58				Mise au kymographe. Animal tranquille.
2.59	108	246	78	
3	106	252	72	1 ^{re} Inject. de 13,5 cc. de solution à 2% = 10 cgr. p. kgr.
3.02	50	114	0	Arrêt brusque de la respiration. On pratique la respir. artific.
3.03	26	192	RA	Réflexe cornéen nul. Mâchonne.
3.04	86	204	RA	On arrête la respir. artific.

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations	
3.05	130	236	120	La respiration spontanée est irrégulière. Réflexe cornéen positif.	
3.08	128	224	138	Recherche du pneumogastrique gauche.	
3.10	{	124	216	114	Farad. du X g., distance 15.
3.10.10		112	120		Effet net.
3.11		124	216	90	Farad. du X g., distance 12.
3.11.14	{	90	108		Effet net.
3.14		104	204	78	<i>II^{me} Inject.</i> de 13,5 cc. de solution à 2 % = 20 cgr. p. kgr. au total.
3.15	46	138	0	Chute rapide de la pression. Arrêt de la respiration. On	
3.16	66	162	RA	pratique la respiration artificielle pendant 4 minutes.	
3.17			0	Pas de respirat. spontanée.	
3.20	114	240	138	Resp. spont. Réfl. patellaire 0, cornéen +.	
3.21	{	110	216	138	Farad. du X g. Dist. 15.
3.21.10		104	190		Effet faible.
3.22.10	{	110	234		Farad. du X g. Dist. 12.
3.22.20		100	186		Effet faible.
3.24					On met à découvert le pneumogastr. droit.
3.25	{	108	224		Farad. du X dr. Dist. 12
3.25.15		84	120		Effet net.
3.26	108	240	84		
3.27.30	104	228	84	<i>III^{me} Inject.</i> de 18,9 cc. de solution à 2 % = 34 cgr. p. kg. au total.	
3.28	48	144	102		
3.29	28	132	0	Chute de la pression. Arrêt de la respiration. Réflexes abolis.	
3.30	18	138	RA	On installe la resp. artific	

Heures	Pression	Puls.	Resp.	Observations
3.31	48	192	RA	La pression augmente légèrement. On arrête la respiration artificielle.
3.32				
3.33	40	132	10	Quelques secousses respiratoires saccadées.
3.36	78	216	24	Quelques secousses respiratoires spontanées qui s'arrêtent de suite.
3.38	106	222	RA	Réflexes abolis.
3.39			RA	
3.40	124	216	RA	On suspend la resp. artific.
3.42	100	216	138	Polypnée. Réflexe cornéen positif. Farad. du X d. Distance 12.
3.42.10	94	180		
3.42.30	94	216		Farad. du X g. Dist. 12.
3.42.40	96	204		Effet presque nul.
3.43	100	222	90	Respiration régulière.
3.43.25	100	222		Farad. des 2 X ensemble. Distance 12.
3.43.40	90	132		Effet peu marqué.
3.45	100	222	66	On arrête l'expérience.

Résumé et discussion. — Dans cette expérience, le lapin présentait une pression initiale de 106 mm. de mercure ; 250 battements cardiaques ; 72 mouvements respiratoires à la minute.

Après la première injection de 10 cgr. p. kgr., la pression tombe brusquement à 26 mm., le pouls se ralentit un peu et la respiration s'arrête. Après deux minutes de respiration artificielle, les mouvements respiratoires spontanés reprennent, la pression remonte rapidement jusqu'à dépasser de 20 % la valeur initiale. A ce moment, la faradisation des deux pneumogastriques produit un effet net. Ensuite la pression redevient ce qu'elle était avant toute injection.

Les mêmes phénomènes se répètent après la deuxième

injection pratiquée quatorze minutes après la première et avec la même dose d'anesthésique. Seulement il a fallu faire fonctionner la respiration artificielle pendant 4 minutes avant que le centre respiratoire reprît sa fonction. La chute de la pression est moins profonde et la surpression momentanée est moins considérable et dure moins longtemps qu'à la suite de la première introduction du toxique.

Après la troisième injection, d'une dose plus forte, c'est-à-dire quand l'animal avait reçu 34 cgr. de Nikétol par kgr., la pression tombe jusqu'à 18 mm. et la respiration s'arrête brusquement, comme auparavant, ce qui nous force à recourir à la respiration artificielle. Mais cette fois le centre respiratoire a été profondément atteint : il a fallu environ 12 minutes avant que la respiration spontanée reprît d'une manière définitive. Une fois celle-ci rétablie, la pression est remontée jusqu'à tout près de sa valeur normale. A ce moment, la faradisation simultanée des deux pneumogastriques produit un effet peu marqué. L'expérience est arrêtée.

Les doses massives arrêtent donc facilement la respiration, mais la respiration artificielle a été capable de réveiller le centre respiratoire momentanément mis hors de fonction.

La pression ne varie que consécutivement aux troubles respiratoires. La dose de 34 cgr. par kgr. n'a que très peu abaissé la pression du lapin.

IV. — Application à l'art dentaire.

Après avoir étudié les effets du Nikétol sur les animaux, j'ai utilisé cet anesthésique dans quelques opérations dentaires. A cet effet, j'ai employé les solutions « odontologiques » à 2 % et 5 %.

J'ai ainsi pratiqué à la Policlinique Dentaire de l'Université de Genève et dans mon Cabinet, un certain nombre d'extractions, d'incisions et de cautérisations de la muqueuse buccale.

Je profite de cette occasion pour adresser tous mes re-

merciements à M. le D^r A. Bardet, professeur à l'Institut Dentaire, qui a bien voulu m'autoriser à faire dans sa Clinique, une partie de ces expériences.

Voici mes résultats. Le Nikétol, en solution à 2 %, est assez puissant pour permettre l'avulsion dentaire sans douleur, mais il n'est pas suffisamment analgésiant lorsqu'il s'agit d'une dent fortement enracinée.

La même solution produit l'anesthésie régionale du maxillaire inférieur, aussi bien que la novocaïne ; tandis qu'elle n'est pas assez forte pour l'obtention de l'anesthésie pulpaire à la suite d'une injection apicale.

La solution à 5 %, pour applications locales, en badigeonnages, insensibilise suffisamment la muqueuse buccale pour permettre l'introduction indolore de l'aiguille de la seringue, intervention qui produit habituellement une douleur vive. Dans tous les cas d'anesthésie locale par le Nikétol, je n'ai jamais observé le moindre phénomène d'intoxication, même avec des doses assez fortes (10-12 cgr.). En outre, la cicatrisation des tissus lacérés à la suite de l'opération, s'est toujours produite facilement, sans inflammation ni nécrose.

En résumé, le Nikétol est un bon anesthésique local qui pourra être avantageusement utilisé en art dentaire en cas d'interventions chez les vieillards, les cardiaques et les enfants. Il a, en effet, sans être très puissant, l'avantage d'être peu toxique et de pouvoir être utilisé sans adjonction d'adrénaline.

V. — Discussion.

1. Toxicité générale.

La toxicité du Nikétol varie d'après l'animal sur lequel on l'expérimente.

Les *poissons* (vairons) sont très peu sensibles à l'action de cet anesthésique : ils peuvent vivre pour ainsi dire indéfiniment dans une solution de Nikétol à 1 : 6000. Cette solution est :

- 2½ fois plus concentrée que la solution de novocaïne.
- 3 fois plus concentrés que la solution de cocaïne.
- 4 fois plus concentrée que la solution d'apothésine.
- 5 fois plus concentrée que la solution de subcutine.
- 10 fois plus concentrée que la solution d'anesthésique butylique.
- 15 fois plus concentrée que la solution de stovaïne permettant la survie du poisson.

Le Nikétol se montre ainsi très peu nocif pour cette espèce animale et de beaucoup le moins toxique des anesthésiques cités. Cependant, nous verrons plus loin que notre médicament est un peu plus toxique que la novocaïne pour le cobaye. Ce résultat ne doit pas nous surprendre : le fait que le poisson peut vivre dans une solution assez concentrée de Nikétol dépend probablement de diverses conditions : du faible pouvoir de pénétration de ce corps d'une part, et surtout du fait que le besoin d'oxygène et par conséquent la fonction respiratoire n'est pas du tout de la même importance chez les animaux à sang chaud que chez les mammifères.

La *grenouille* élimine assez vite et assez facilement des doses pas trop élevées de Nikétol ; il lui faut de 70-75 cgr. par kilogr. de Nikétol pour succomber. Notre médicament se place donc pour cette espèce animale, entre la stovaïne (dose mortelle = 75 cgr. p. kgr.) et la novocaïne (55 cgr. p. kgr.). Pour la grenouille, le Nikétol est presque deux fois moins toxique que la cocaïne, et trois fois moins que l'alypine et l'apothésine.

Les animaux à sang chaud sont relativement peu sensibles à l'action de notre substance. En effet, pour le *cobaye*, le Nikétol est environ 6-6½ fois moins dangereux que la cocaïne, 3 fois moins nocif que la stovaïne ; mais il est un peu plus toxique que la novocaïne.

Pour le *lapin*, le Nikétol est légèrement plus toxique que la novocaïne, mais bien moins dangereux que l'apothésine (2 ½ fois), la stovaïne (3 fois) et la cocaïne (6 fois).

En comparant entre elles les doses mortelles, pour le cobaye et le lapin, de nos divers anesthésiques locaux, on s'aperçoit que les deux espèces animales se comportent presque de la même manière.

Tableau comparatif de la Toxicité des principaux anesthésiques locaux (1)

Poisson	Grenouille	Cobaye	Lapin
Stovaïne	Apoth. (2) 23-25	Cocaïne 4-5	Cocaïne 5
Anesth. butyliq.	Alypine 25	Alypine 6	Alypine 5-7
Orthof. nouv.	An. butyl. 35-40	Stovaïne 11	An. butyl. 7-8
Subcutine	Cocaïne 42-50	An. butyl. 12	Stovaïne 16
Apothésine	Novocaïne 55-60	Apothésine 20	Apothésine 17
Cocaïne	Nikétol 70-75	Nikétol 30	Nikétol (3) 40-45
Novocaïne	Stovaïne 75	Novocaïne 35	Novocaïne (4) 40-45
Nikétol			

2. Effets sur le système nerveux en général.

Le Nikétol, à petite dose, produit une certaine excitation cérébrale, qui se traduit par l'inquiétude et l'exagération des mouvements de défense.

Cette excitation, cependant, n'est nullement comparable à celle que produit la cocaïne (délire).

Notre anesthésique est en outre très peu convulsivant, moins encore que la novocaïne, la subcutine et l'anesthésique butylique ; tandis que l'apothésine, la stovaïne, l'alypine et surtout la cocaïne possèdent un pouvoir convulsivant très accentué.

Les convulsions de l'animal sont très fréquemment l'équivalent du délire chez l'homme. Il est donc probable que le Nikétol, peu convulsivant, sera peu excitant pour le cerveau humain, et que ce corps ne sera pas utilisé comme succédané de la cocaïne pour produire l'euphorie et l'excitation cérébrale recherchées par les toxicomanes.

(1) Les médicaments sont inscrits en allant du plus toxique au moins toxique.

(2) Les chiffres représentent la dose mortelle en centigr. pour 1 kgr. d'animal.

(3) En solution à 2%.

(4) Expériences faites au Laboratoire de Thérapeutique de Genève avec une solution à 4%.

3. Effets sur l'œil.

L'action anesthésiante du Nikétol sur la cornée s'est montrée suffisante à condition d'employer des solutions assez concentrées (2%-5%) ; avec de faibles concentrations (1%), on n'obtient pas d'anesthésie complète.

Une solution de Nikétol à 1 % insensibilise superficiellement pendant 5' environ.

Une solution de Nikétol à 2 % insensibilise complètement pendant 15-20' environ.

Une solution de Nikétol à 5 % insensibilise complètement pendant 30-35' environ.

Une solution de cocaïne à 1 % insensibilise pendant 15'-20' environ.

Une solution de cocaïne à 2 % insensibilise pendant 35' environ.

Une solution de cocaïne à 5 % insensibilise pendant 45' et plus.

Donc la solution à 2 % de Nikétol est comparable à celle de cocaïne à 1 % et la solution à 5% de Nikétol à celle de cocaïne à 2 %. Mais il existe une différence nette entre les deux corps quant à leur influence sur la vitalité des tissus imbibés. Tandis que la cocaïne produit facilement des lésions superficielles de la cornée (dépoli, desquamation) et peut ouvrir ainsi la porte à l'infection, le Nikétol n'a jamais entraîné de pareils désordres dans nos expériences. Ensuite, sous l'influence de la cocaïne, la pupille se dilate, et l'accommodation est plus ou moins parésiée, ce qui peut avoir des inconvénients dans certaines interventions sur l'œil. Rien de pareil n'est à craindre après emploi du Nikétol.

4. Effets sur les terminaisons nerveuses sensibles.

Le Nikétol insensibilise nettement les terminaisons nerveuses sensibles cutanées, après injection intradermique.

Une solution à 1 % donne une anesthésie *durant de 25-30 minutes.*

A concentration égale — 1% — la durée de l'anesthésie est de :

20-35 minutes pour la novocaïne.

40-60 minutes pour la cocaïne.

40-60 minutes pour l'alypine.

70-75 minutes pour le butylique.

En considérant ces chiffres, on remarque que la durée de l'anesthésie des nerfs cutanés obtenue par le Nikétol est, à concentration égale, à peu près équivalente à celle que l'on observe sous l'influence de la novocaïne, mais moins prolongée que celle de la cocaïne, de l'alypine et de l'anesthésique butylique.

En outre, le pouvoir de diffusion du Nikétol est assez faible, de façon que l'aire insensibilisée par l'injection d'une goutte de notre substance est nettement de moindre étendue que celle produite par la cocaïne et, peut-être, par la novocaïne. Il ne se produit donc pas de zone hypoesthésiée tout autour de la partie insensibilisée. Mais le fait que l'on peut augmenter la concentration des solutions de Nikétol sans voir apparaître des phénomènes généraux, pourrait permettre en pratique d'obtenir des anesthésies à peu près aussi bonnes que celles que donne la cocaïne.

5. Effets sur les troncs nerveux.

La suppression de la conductibilité sensitive produite par le Nikétol, après injection dans la gaine d'un nerf, est immédiate et d'une durée appréciable. Ainsi *une solution faible — 1% — de Nikétol donne une section physiologique persistant pendant 35 minutes environ.*

On obtient le même effet avec :

la novocaïne à 4% pendant environ 30 minutes (1),

l'alypine à 1% pendant environ 40 minutes (2),

la tropacocaïne à 1% pendant environ 40 minutes (3),

(1) Tchkeremouchkine : La Novocaïne. Thèse de Genève 1908, p. 18.

(2) Steinberg : L'Alypine. Thèse de Genève 1907, p. 22.

(3) P. Guillermin : La Tropacocaïne. Thèse de Genève 1912, p. 21.

la cocaïne à 1 % pendant environ 50 minutes (1),

le chlorhydrate de quinine et d'urée à 5% pendant environ 3 heures et plus (2).

La durée de la section physiologique produite par le Nikétol est donc, à concentration égale, légèrement inférieure à celle qu'on obtient par l'emploi de la cocaïne, l'alypine et la tropacocaïne ; mais plus prolongée que celle qu'on observe après injection d'une solution de novocaïne quatre fois plus concentrée.

Cependant le Nikétol ne diffuse pas en dessus et en dessous du point injecté — comme la novocaïne et l'alypine — tandis que la tropacocaïne et surtout la cocaïne diffusent nettement. Mais dans la pratique, cette qualité n'est pas indispensable pour obtenir la section physiologique complète du nerf.

L'action du Nikétol sur la sensibilité a donc été examinée par trois procédés :

- 1) instillation sur une muqueuse (conjonctive) ;
- 2) injection intradermique ;
- 3) injection dans la gaine nerveuse.

Dans les deux premières séries d'expériences, nous avons agi directement sur les terminaisons nerveuses et l'anesthésie est parfaite à condition que la concentration soit suffisante :

2% -5% pour les instillations dans le cul de sac conjonctival ;

2% pour les injections intradermiques.

Ces résultats sont conformes à ceux que nous avons obtenus en chirurgie dentaire. En effet : la solution à 5% appliquée en badigeonnages, permet la pénétration indolore de l'aiguille de la seringue à travers la muqueuse. L'injection d'une solution d'une solution à 2% permet d'effectuer l'incision de la muqueuse buccale ou de la gencive, ou la cauté-

(1) et (2) *Emer de Montmollin* : Le Chlorhydrate de quinine et d'urée. Thèse de Genève, 1919, p. 87.

risation profonde du tissu fibreux intradentaire, sans la moindre douleur.

Pour produire la section physiologique d'un nerf, notre médicament, ainsi que nos expériences sur le sciatique du lapin le prouvent, peut être utilisé avantageusement, mais il faut employer une solution à 2% au moins. En effet, nos expériences cliniques concordent avec nos recherches de laboratoire : nous avons obtenu l'anesthésie régionale parfaite du nerf dentaire inférieur avec la solution à 2%.

Enfin la faible toxicité du Nikétol et son action rapide sur les fibres sensibles, plus tardive sur les fibres motrices, peut lui donner un avantage, sur certains corps similaires, dans la rachi-anesthésie.

6. Effets sur la respiration.

Notre anesthésique injecté à *dose massive* a une action puissante sur le centre respiratoire qu'il met très rapidement hors de fonction. Cet arrêt de la respiration est, comme dans l'intoxication par la cocaïne et les autres anesthésiques locaux, la cause première de la mort. Néanmoins le centre respiratoire n'est pas irrémédiablement paralysé par le Nikétol ; il n'est qu'engourdi et quelques secondes de respiration artificielle suffisent pour qu'il reprenne sa fonction. Mais si l'on pratique de nouvelles injections, le centre respiratoire fini par se paralyser définitivement. En établissant à ce moment la respiration artificielle, l'animal survivra longtemps encore, et il faut arriver à des doses très élevées — triples, quadruples au moins de la dose qui tue le centre respiratoire — pour arrêter le cœur.

En somme, si l'action de fortes doses de Nikétol sur le centre respiratoire est prompte et brutale, sa durée en revanche est assez courte. Il est donc permis d'admettre qu'en clinique, lors d'une intoxication accidentelle par le Nikétol, la respiration artificielle pourra sauver le malade.

Mais tant qu'on reste aux petites doses, suffisantes déjà pour produire une anesthésie locale étendue, le Nikétol ne

risquera guère de mettre en danger la vie du malade en menaçant la fonction respiratoire. Et ce risque, pourtant bien peu à craindre, pourra être encore diminué si, par adjonction d'adrénaline, l'on empêche ou ralentit la résorption du médicament.

7. Effets sur la circulation.

Notre médicament n'influence la pression qu'à dose assez élevée. Tant que celle-ci reste au-dessous de 10 cgr. p. kgr., la pression se maintient pour ainsi dire intacte, et l'on doit doubler cette dose avant de voir fléchir la pression d'une manière inquiétante. Enfin la pression tombe à 20-30% de sa valeur initiale et les pulsations deviennent presque imperceptibles. Même à ce moment le cœur peut être remis en état de fonctionner presque normalement à la suite d'une injection d'adrénaline.

La chute de la pression paraît dépendre beaucoup plus d'une vasolidatation, plus ou moins généralisée, que d'un affaiblissement du cœur même. En effet celui-ci est capable de vaincre l'augmentation brusque de la résistance qu'oppose à l'onde sanguine le resserrement des vaisseaux suscité par l'injection d'adrénaline.

Le Nikétol agit donc sur le cœur tout autrement que la cocaïne. Celle-ci produit tout d'abord une accélération du cœur, accompagnée de vasoconstriction; mais l'élévation de la pression qui en résulte est toujours faible. Bientôt après, si la dose est un peu plus forte, et malgré l'apparition de mouvements subconvulsifs ou même convulsifs, la pression baisse. En effet, dans toutes les intoxications par la cocaïne, on a constaté que le myocarde avait été touché d'une manière précoce.

VI. Conclusions

1. Le Nikétol est un anesthésique local dérivé du dibenzamide. Sa formule rappelle celles de l'anesthésine et de la novocaïne.

2. Son pouvoir anesthésiant à doses et concentrations égales, est proche de celui de la novocaïne, mais inférieur à celui de la cocaïne et de l'association novocaïne-adrénaline.

3. Sa diffusibilité est faible : une injection hypodermique ne produit pas une zone d'analgésie aussi étendue que celle résultant d'une injection de novocaïne, et surtout de cocaïne.

4. La toxicité pour le cobaye et pour le lapin est légèrement plus forte que celle de la novocaïne, mais bien moindre que celle de la cocaïne. Cette toxicité relativement faible permet l'emploi sans danger de fortes doses de solutions concentrées.

5. L'anesthésie oculaire est parfaite à condition que la concentration des solutions soit suffisante (5%). Elle paraît alors de même valeur que celle produite par la cocaïne à 2%.

6. L'anesthésie régionale est complète et de durée suffisante avec la solution à 2%.

7. Les effets cardiovasculaires produits par des doses moyennes sont très peu accusés: le Nikétol n'est donc pas un poison cardiaque.

8. Ne possédant pas de pouvoir vasoconstricteur, il est avantageux de lui ajouter, pour certaines interventions, un peu d'adrénaline.

9. L'influence de faibles doses sur la respiration n'est pas très accusée. De fortes doses stupéfient le centre respiratoire sans le paralyser définitivement. Lors d'un accident respiratoire provoqué par le Nikétol, la respiration artificielle serait le remède souverain.

10. Possédant une zone maniable large, le Nikétol pourra rendre de bons services en chirurgie générale.

Il peut être de grande utilité en art dentaire dans les interventions chez les enfants, les vieillards et les cardiaques.

Bibliographie

Lecerf, A. — Sur un nouvel anesthésique local. Presse Médicale, 30 mai 1923.

Jaccottet, Ed. — De l'action pharmacodynamique d'un nouvel anesthésique local. Thèse de Genève, 1924.

Régnier, Jean. — Essai de mesure de l'anesthésie produite par les anesthésiques locaux. Bulletin des Sciences pharmacologiques, 1923.

Moukhtar Akil. — De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons sensitives cutanées. Mém. de la Soc. de Biologie, 1909, T. I, p. 187.

Tcheremouchkine. — La Novocaïne. Thèse de Genève, 1908.

Steinberg, Elisabeth. — L'Alypine. Thèse de Genève, 1907.

Guillermin, Paul. — La Tropacocaïne. Thèse de Genève, 1912.

Emer de Montmollin. — Le chlorhydrate de quinine et d'urée. Thèse de Genève, 1919.

Biberfeld, Johannes. — Pharmakologisches über Novocaïn. Medizinische Klinik, 1905.

Welti, R. — L'Apothésine. Thèse de Genève, 1921.

Poulsson, E. — In A. Heffter : Handbuch der experimentellen Pharmakologie II, 145-147, Berlin 1920.

Table des matières

Introduction	5
Recherches personnelles	9
I. Effets généraux et toxicité	9
1. Chez les animaux à sang froid	9
a) Effets sur les poissons	9
b) Effets sur la grenouille	12
2. Chez les animaux à sang chaud	17
a) Injections hypodermiques chez le cobaye	17
b) Injections hypodermiques chez le lapin	21
II. Effets sur le système nerveux	26
1. Effets sur l'œil	26
2. Effets sur les terminaisons nerveuses sensibles	29
3. Effets sur les troncs nerveux	32
III. Effets cardio-vasculaires et respiratoires	34
a) Injections intraveineuses	34
b) Injections intraartérielles	38
IV. Application à l'art dentaire	46
V. Discussion	47
1. Toxicité générale	47
2. Effets sur le système nerveux en général	49
3. Effets sur l'œil	50
4. Effets sur les terminaisons nerveuses sensibles	50
5. Effets sur les troncs nerveux	51
6. Effets sur la respiration	53
7. Effets sur la circulation	54
VI. Conclusions	55
Bibliographie	57

